

9. Zang, Z. Osteoinduction with HA/TCP Ceramics of different composition and porous structure / Z. Zang, H. Kurita, H. Kobayashi, K. Kurashina // Oral Science Int. – 2005;2(2):85–95.
10. Sviridova I.K., Sergeeva N.S., Frank G.A. [et. al.] Skelet natural'nykh korallor sem. Acropora v zameshchenii defekta kostnoi tkani u melkikh i krupnykh laboratornykh zhivotnykh [A skeleton of Acropora corals in replacing bone tissue defects in small and large laboratory animals] Genes and cells. 2010; 5(4):43–48. (In Russ)

УДК 615:616.33:616.34:615.243
© Коллектив авторов, 2018

Е.В. Ферубко¹, С.М. Николаев², К.А. Пупыкина³, Т.Д. Даргаева¹

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва

²ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье представлены результаты изучения гепатопротекторной активности многокомпонентного растительного экстракта, полученного из следующих видов растительного сырья: корни и корневища девясила высокого, трава золотысячника обыкновенного, корни солодки уральской, плоды шиповника, плоды боярышника, – в условиях модели экспериментального гепатита, вызванного однократным введением D-галактозамина животным внутрибрюшинно в дозе 1,0 г/кг массы. Установлено, что 14-дневное введение *per os* экстракта в дозе 300 мг/кг нелинейным крысам с D-галактозаминовыми повреждениями печени оказывает гепатопротекторное действие, превосходя в некоторой степени эффект карсила.

Ключевые слова: многокомпонентный растительный экстракт, гепатопротекторное действие, D-галактозаминовый гепатит.

E. V. Ferubko, S. M. Nikolaev, K. A. Pupykina, T. D. Dargayeva

HEPATO PROTECTIVE EFFECT OF MULTICOMPONENT PLANT EXTRACT

The paper presents the results of study of hepatoprotective activity of multicomponent plant extract received from the following types of herbal substances: roots and rhizomes of elf dock, grass of common centaury, roots of Ural licorice, hips, hawthorn berries, under the conditions of model of the experimental hepatitis caused by single-pass intraperitoneal introduction of D-galactosamine in a dose of 1,0 g/kg of mass in an animal. It is established that 14-days course introduction of the extract *per os* in a dose of 300 mg/kg to white non-linear rats with D-galactosamine hepatitis has hepatoprotective effect, surpassing effect of karsil.

Key words: multicomponent plant extract, hepatoprotective action, D-galactosamine hepatitis.

По данным Всемирной организации здравоохранения в последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии [1]. Основными причинами увеличения заболеваемости являются: алкогольные интоксикации, неконтролируемое широкомасштабное применение лекарственных препаратов, высокая инфицированность вирусами. Данные современной литературы свидетельствуют, что в настоящее время хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения [2].

Несмотря на то, что арсенал гепатопротекторных препаратов расширяется с каждым годом, доля их составляет только около 10% в общем количестве средств, применяемых для лечения заболеваний гепатобилиарной системы [3]. В связи с этим высокой остается потребность в гепатопротекторах, особенно полученных из лекарственного растительного сырья, обладающего широтой и мягкостью терапевтического действия, относительной безопасностью применения, возможностью

назначения при противопоказаниях к синтетическим препаратам [4].

Цель исследования: определение гепатопротекторной активности нового экстракта из многокомпонентной растительной композиции.

Материал и методы

Объектом исследования является экстракт сухой, полученный из пяти видов растительного сырья: корни и корневища девясила высокого (*Inulahelenium L.*) – 250 г, трава золотысячника обыкновенного (*Centaurea jacea L.*) – 150 г, корни солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis Fisch.*) – 150 г, плоды шиповника (*Rosasp.*) – 250 г, плоды боярышника (*Crataegus sp.*) – 200 г.

Исследуемый экстракт получали путем экстрагирования отдельных компонентов 70% спиртом этиловым с последующим объединением полученных экстрактов. В экстракте содержатся флавоноиды, полисахариды, каротиноиды, органические кислоты и др. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов.

При проведении исследований руководствовались требованиями нормативных доку-

ментов: «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств», приказ МЗ РФ «Об утверждении правил лабораторной практики», «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правила, принятые Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». В эксперименте были использованы 40 нелинейных крыс-самцов массой 180-200 г. Животные, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, содержались в условиях вивария со свободным доступом к воде и корму. Дизайн исследований одобрен комиссией по биоэтике ФГБНУ ВИЛАР.

Острую токсичность растительного экстракта изучали на мышах-самцах массой 18-20 г при введении исследуемого препарата *per os* в диапазоне доз 25-1000 мг/кг.

Предварительно экспериментально были определены терапевтические дозы изучаемого экстракта, соответствующие 100-350 мг/кг *per os* и в дальнейшем была использована доза 300 мг/кг, обеспечивающая более выраженное фармакологическое действие.

В условиях экспериментального гепатита определяли эффективность экстракта при его внутрижелудочном введении в дозе 300 мг/кг в течение 14 дней. Повреждение печени осуществлялось при однократном введении D-галактозамина внутрибрюшинно в дозе 1,0 г/кг массы животного [4]. В качестве референсного препарата использовали известный растительный гепатопротектор карсил, который вводили животным в изоэффективной дозе 50 мг/кг по той же схеме. Контрольная группа животных получала воду, очищенную по аналогичной схеме.

У экспериментальных животных определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание холестерина, В-липопротеиды, общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина и общего белка в сыворотке крови с использованием анализатора для клинической химии Clima MC-15. Тимоловую пробу определяли методом цветной реакции с диацетилмонооксидом.

Результаты исследования обрабатывались статистически с использованием программы Statistica 10.0 общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины (*M*) и стандартной ошибки среднего (*m*) результата, достоверность (*P*) оценивали с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При определении острой токсичности растительного экстракта в диапазоне доз 25 – 1000 мг/кг было установлено, что введение экстракта в этих дозах не приводило к гибели мышей в течение всего периода наблюдения – 14 суток. При введении экстракта в дозах 800-1000 мг/кг в первые 3-5 часов отмечали ограничение двигательной активности, отказ от корма, учащенное мочеиспускание, а к 18-20 часам вечера поведение и внешний вид не отличались от интактных животных.

D-галактозамин вызывает острый гепатит, идентичный по морфологическим и биохимическим изменениям в печени вирусному гепатиту человека [5].

Результаты проведенных исследований показали, что в течение первых 7 дней у животных контрольной и опытной групп наблюдается снижение двигательной активности. К концу срока наблюдения потеря массы в контроле составила $15,2 \pm 0,7\%$, а в опыте на фоне фармакотерапии экстрактом – $10,3 \pm 1,0\%$. Применение экстракта в опытной группе животных сопровождалось благоприятным влиянием на течение D-галактозаминового гепатита.

Из данных таблицы следует, что применение с лечебной целью экстракта и карсила при D-галактозаминового поражении печени у крыс способствует восстановлению функционального состояния органа. В частности, закономерные позитивные изменения в динамике развития при фармакотерапии изучаемым экстрактом и карсилом были отмечены с 7-ых суток наблюдения и прослеживались до конца срока наблюдения. Причем, судя по полученным данным, исследуемый экстракт в равной степени угнетает развитие явлений цитолиза и холестаза, благодаря этому, очевидно, обеспечивается надежная фармакотерапевтическая эффективность экстракта.

Так, при введении многокомпонентного растительного экстракта АЛТ на 3-и и 7-е сутки снижалась на 16 и 13 % соответственно, а к 14-му дню – на 53% по сравнению с контролем. Отмечалось значимое снижение уровня АСТ на 39 % к 3-м суткам, в 1,8 раза к 7-м суткам, а к 14-м суткам на 22% у крыс, которым вводили экстракт. Данные тимоловой пробы уменьшались в 2,3 раза к 3-м суткам, и в 1,3 раза к 14-м суткам по сравнению с контрольной группой. У опытных животных показатели В-липопротеидов и холестерина к 14-му дню эксперимента приближались к показателям у интактной группы. Показатели общего и прямого билирубина при введении экстракта к 7-м суткам снижались на 30%, а к

14-м на 33%. Непрямой билирубин снижался соответственно на 26 и 38% по сравнению с контрольной группой. Введение карсила менее активно действовало на эти показатели.

Таблица

Динамика изменения биохимических показателей в сыворотке крови при введении экстракта при D – галактозаминоном гепатите у крыс

№	Основные биохимические показатели	Группы			
		интактная (n=10)	контрольная D – галактоз-аминовый гепатит (n=10)	опытная 1 D – галактоз-аминовый гепатит + экстракт (n=10)	опытная 2 D – галактоз-аминовый гепатит + карсил (n=10)
3-и сутки					
1.	АЛТ, мкМ	0,68±0,11	4,15±0,27	3,50±0,29	3,70±0,25
2.	АСТ, мкМ	0,41±0,05	2,68±0,16	1,63±0,02*	1,87±0,30*
3.	Тимоловая проба, ед.	1,36±0,19	5,77±0,31	2,50±0,19	3,00±0,20
4.	В-липопроте-иды, ед.	9,0±0,25	17,4±0,31	18,3±1,36	18,00±1,20
5.	Белок общий, г/л	7,45±0,11	6,76±0,18	6,55±0,08	6,60±0,11
6.	Холестерин, мг%	51,0±2,02	120,0±3,00	100,0±2,40*	107,0±2,10*
7.	Билирубин общий, мг%	0,69±0,03	2,80±0,20	2,80±0,35	2,80±0,30
8.	Билирубин прямой, мг%	0,21±0,02	1,70±0,05	1,75±0,24	1,74±0,020
9.	Билирубин непрямо́й, мг%	0,48±0,01	1,10±0,20	1,05±0,90	1,15±0,27
7-е сутки					
1.	АЛТ, мкМ	0,68±0,11	3,80±0,18	3,29±0,14*	3,50±0,15*
2.	АСТ, мкМ	0,41±0,05	1,58±0,05	0,87±0,06*	1,10±0,06*
3.	Тимоловая проба, ед.	1,36±0,19	2,50±0,29	1,82±0,02*	1,98±0,25*
4.	В-липопроте-иды, ед.	9,0±0,25	18,8±1,41	12,5±1,49*	15,0±1,54
5.	Белок общий, г/л	7,45±0,11	6,65±0,29	7,60±0,16*	7,70±0,21*
6.	Холестерин, мг%	51,0±2,02	95,0±1,01	58,0±1,30*	77,0±1,20*
7.	Билирубин общий, мг%	0,69±0,03	6,18±0,29	4,22±0,27*	5,00±0,32
8.	Билирубин прямой, мг%	0,21±0,02	3,50±0,25	2,46±0,13*	2,78±0,20*
9.	Билирубин непрямо́й, мг%	0,48±0,01	2,67±0,05	1,96±0,15*	2,31±0,13*
14-е сутки					
1.	АЛТ, мкМ	0,68±0,11	2,73±0,05	1,27±0,08*	1,39±0,09*
2.	АСТ, мкМ	0,41±0,05	0,90±0,05	0,70±0,06*	0,75±0,07*
3.	Тимоловая проба, ед.	1,36±0,19	2,40±0,12	1,87±0,03*	2,00±0,09*
4.	В-липопроте-иды, ед.	9,0±0,25	11,9±0,54	10,1±0,41*	10,5±0,60*
5.	Белок общий, г/л	7,45±0,11	7,67±0,19	8,07±0,24	8,20±0,21
6.	Холестерин, мг%	51,0±2,02	68,0±2,00	57,0±0,86*	62,8±0,97*
7.	Билирубин общий, мг%	0,69±0,03	4,80±0,33	3,20±0,22*	3,67±0,26*
8.	Билирубин прямой, мг%	0,21±0,02	2,67±0,29	1,90±0,11*	2,34±0,17*
9.	Билирубин непрямо́й, мг%	0,48±0,01	2,13±0,17	1,30±0,14*	1,78±0,19*

Примечание. * Различия по сравнению с контролем значимы при P≤0,05.

На основании полученных экспериментальных данных установлено, что экстракт в условиях модели D – галактозаминового гепатита улучшает биохимические показатели цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов.

По результатам проведенных исследований можно отметить, что введение экстракта при повреждении печени у белых крыс характеризуется выраженной позитивной динамикой в инволюции патологического процесса при их отравлении D – галактозамином. Выраженная способность препарата повышать дезинтоксикационную функцию печени

связана в определенной мере со стабилизацией мембранных образований гепатоцитов [6]. Благодаря этим особенностям в действии экстракта обуславливается более раннее восстановление функционального состояния печени и предотвращаются глубокие деструктивные нарушения в ее структуре.

Заключение

Таким образом, согласно полученным результатам курсовое 14-дневное введение пер os экстракта в дозе 300 мг/кг нелинейным крысам с D-галактозаминовыми повреждениями печени оказывает гепатопротекторное действие, превосходя в некоторой степени эффект карсила.

Сведения об авторах статьи

Ферубко Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделом экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: vilarnii@mail.ru.

Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН. Адрес: 670046, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6. E-mail: smnikolaev@mail.ru.

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pupykinaka@gmail.com.

Даргаева Тамара Дарижаповна – д. фарм.н., профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: vilarnii@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Информационный бюллетень. 164. 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (дата обращения: 24.09.2018).
2. Балукова, Е.В. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых. // РМЖ. – 2018. – № 1(1). – С. 35-40.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
4. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
5. Венгеровский, А.И. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / А.И. Венгеровский, И.В. Маркова, А.С. Саратиков. – М.: Медицина, 2005. – С. 683-691.
6. Николаев, С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / С.М. Николаев. – Изд-во: Новосибирск, 1992. – 155 с.

REFERENCES

1. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya: ofitsial'nyj sajt. Informatsionnyj byulleten'. 164. 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (data obrashheniya: 24.09.2018).
2. Balukova, E.V. Porazheniya pecheni razlichnogo geneza (toksicheskogo, lekarstvennogo, dismetabolicheskogo): ot ehtiologicheskoy geterogennosti k edinoj unifikirovannoj terapii patsientov / E.V. Balukova, YU.P. Uspenskij, YU.A. Fominykh. – RMZH. – 2018. – №1(1). S. 35-40.
3. Mashkovskij, M.D. Lekarstvennye sredstva. – 16-e izd., pererabotano, ispravleno i dopolneno / M.D. Mashkovskij. – M.: Novaya volna, 2012 – 1216 s.
4. Sokolov, S.YA. Fitoterapiya i fitofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachej / S.YA. Sokolov. – M.: MIA, 2000. – 976 s.
5. Vengerovskij, A. I. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu gepatozashhitnoj aktivnosti farmakologicheskikh veshhestv // Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshhestv / A.I. Vengerovskij, I.V. Markova, A.S. Saratikov. – M.: Meditsina, 2005. – S. 683-691.
6. Nikolaev, S.M. Rastitel'nye lekarstvennye preparaty pri povrezhdeniyakh gepatobiliarnoj sistemy / S.M. Nikolaev. – Novosibirsk, 1992. – 155 s.

УДК 615.236:663.818:615.322
© Коллектив авторов, 2018

M.A. Mirsoatova, Ye.G. Makhova, S.K. Ordabayeva, Ye.K. Orynbassarov
**SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE SYRUP
 BASED ON PHYTOPREPARATIONS OF ALTHEA AND LICORICE**
South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent

The aim of the research is to develop the composition of syrup on the basis of complex phytopreparations of Althea and Licorice.

Mukaltin substance (AND RK 42-5817-53, JCS «Chimpharm»), bioslastilin (RK M 3-№004554), fructose (SPh RK, v.2), tablets «Mukaltin» (AND RK 42-6855-14, JCS «Chimpharm»).

Taking into consideration the limitations of Mukaltin tablets in children practice, we offer the bicomponent syrup “Mukaltin+” for kids.

The following substances are recommended to include into the composition of Mukaltin+ syrup: Althea herbs (mukaltin), licorice roots (bioslastiline) and fructose (base). Combination of mukaltin and bioslastiline increases the pharmacological effect.

The composition of syrup on the basis of complex phytopreparations of Althea, Licorice and fructose has been justified.

Currently the technology of manufacturing is being experimentally developed.

Key words: althea, licorice, mukaltin, bioslastilin, syrup, phytopreparation.

«Mukaltin» is a medicinal phytopreparation having an expectorant effect and is used when the sputum is difficult to escape from the respiratory tract. The drug is based on the total extract of the tracheal althea drug, biologically active substances of which are polysaccharides, which have long been used to treat inflammatory processes of the respiratory tract. Slime of this plant, getting into the body, covers the walls of the mucous membranes and skin, protecting them from wrestling, keeps microbes and viruses on themselves, does not allow contact with the tissues of the body. The secretolytic effect of the drug «Mukaltin» ensures the dilution of sputum accumulated in the respiratory tract and accompanied by a moist cough, relieves respiratory tract irritation, and also has anti-inflammatory

and softening effect. It is used to relieve cough in diseases of the upper and lower respiratory tract for the treatment of acute and chronic bronchitis, laryngitis, pneumonia and many other respiratory diseases [1].

These days mukaltin is produced by various manufacturers (ICN Leksredstva (Russia), Wifitech (Russia), Galichpharm (Ukraine), Dalhimfarm (Russia), Irbitisk Chemical-Pharmaceutical Plant (Russia), Mediisorb (Russia), Moscow Pharmaceutical Factory (Russia), Semashko Moshimfarmpreparaty (Russia), Experimental plant of the State Research and Production Center Ukrmedprom (Ukraine), Sti-Med-Sorb (Russia), Tatkhimfarmpreparat (Russia), Tyumen Chemical and Pharmaceutical Plant (Russia), Uralbiopharm (Russia), Pharmstandard-